

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 藤川寛人
横浜市立大学大学院医学研究科医科学専攻外科治療学

審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	市川靖史
副査	横浜市立大学大学院医学研究科准教授	金田朋洋
副査	横浜市立大学大学院医学研究科講師	廣瀬智威

博士の学位論文審査結果の要旨

2017/11/16

主論文 : Diagnostic Value of Computed Tomography for Staging of Clinical T1 Gastric Cancer (臨床的 T1 胃癌の進行度診断における CT 検査の有用性に関する検討)

胃癌の治療方針決定には T/N/M 病期診断が必須であり, 本邦では上部消化管内視鏡検査や消化管造影 X 線検査により早期癌 (T1) か, 進行癌 (T2 以深) であるかを診断し, その後 MDCT (multi-detector row CT) によって T2-T4 / N0-3 / M0-1 の評価を行う. 進行胃癌の治療は D2 リンパ節郭清を伴う定型手術が標準治療となるが, T1 胃癌ではリンパ節転移の有無により, D1+以下の郭清を行う縮小手術の適応となり, CT による評価が病期診断, 治療法選択の中心的役割を担う. 進行胃癌における CT の有用性については多数の報告を認めているが, リンパ節転移や遠隔転移の頻度が少ない早期胃癌を対象とした報告は少なく, その診断精度や有用性についてはこれまで明らかにされていなかった. 筆者らは 2000 年 10 月から 2007 年 10 月までに内視鏡診断で cT1 胃癌と診断し, 根治的治療を施行した 761 例を対象とし, 術前 CT 検査の有用性について, (1)内視鏡的深達度(T)診断と CT による評価の一致率, (2)CT による遠隔転移(M)の検出率, および(3)リンパ節転移(N)診断の精度につき評価を行った. 対象となった 761 例のうち, 内視鏡的治療を施行した症例は 236 例で, 手術を施行した症例は 525 例であった. これらのうち, 術前 CT による評価で(1)進行癌(T2 以深)と診断された症例はなく, (2)遠隔転移(M)も認められなかった. (3)手術を施行された 525 例のうち, 8 例(1.5%)が臨床的リンパ節転移陽性(cN+)と診断されたが, 病理学的リンパ節転移(pN)を認めた症例は 47 例(8.9%)であった. 術前 CT によるリンパ節転移診断の正診率, 感度, 特異度, 陽性的中率および陰性的中率は各々, 90.3, 4.3, 98.7, 25.0 および 91.3%であった. 結果的に内視鏡診断による T1 胃癌において術前 CT による深達度診断に矛盾はなく, また遠隔転移を認めた症例はいなかった. リンパ節転移について, その診断精度は極めて低く, 臨床的早期胃癌に対する病期分類において, CT による診断的価値は低いものと考えられた. 以上の結果をうけ, 筆者らは術前検査によって得られる臨床情報を用いた cT1 胃癌のリンパ節転移予測モデルについて追加検討を行った. cT1 と診断しリンパ節郭清を伴う根治切除が施行された 511 例を対象に, 術前に得られる臨床情報からリンパ節転移と相関する因子を調査し, 臨床的壁深達度, 組織型, 腫瘍最大径が抽出された. これらの因子を用いたリンパ節転移予測モデルによる正診率, 感度, 特異度, 陽性的中率および陰性的中率は各々, 71.2, 67.4, 71.6, 19.0 および 95.7%であり, 画像診断によるリンパ節転移診断に比して有用である可能性が示唆された.

審査にあたり、以上の論文要旨説明に続いて、以下の質疑応答がなされた。
まず市川靖史教授より以下の質問がなされた。

対象となった 761 例の CT 所見の確認は筆者自身により行われたのか。

対象となった症例は、施設の放射線科医による診断のもと、臨床病期が決定され治療が行われている。本研究を行うにあたり、全例の CT 画像を筆者自身で再度読影し当時の診断に矛盾のないことを確認した。

次に廣瀬智威講師より以下の質問がなされた。

リンパ節転移予測モデルの検討について、臨床的壁深達度、組織型、腫瘍最大径の 3 因子が選択されているが、これらとリンパ節転移のリスクが相関するメカニズムはどのように考えられるのか。

ここに挙げた 3 つの因子がリンパ節転移のリスクと強い相関があることについては、これまでも多数報告されており、現在、内視鏡治療の適応を考えるうえでも必須の項目となっている。筆者らの検討でも同様にその相関が確認された。メカニズムについて、壁深達度が進行するほどにリンパ流と接触する機会が増すことが想定されている。腫瘍径については、径が増すことで深達度も深くなる傾向があることから同様のメカニズムが考えられている。組織型については今回、分化型と未分化型に大別しており、未分化型は有意に浸潤傾向が強いことからリンパ管浸潤を来し易いと考えられている。

深達度が浅く、腫瘍径が小さい分化型癌でもリンパ節転移を来す症例を検出できる可能性はあるのか。

今回の予測モデルではそのような症例を検出することは不可能である。そういった症例は非常に稀なものとして報告されてはいるが、その生物学的な特徴については未解明であり、今後の研究課題と考えられる。

リンパ節転移を有する症例を検出することを目的とする場合と、転移のない症例を検出することを目的とした場合で同様の方法を用いてよいのか。また何%程度の精度が許容されると考えているのか。

今回の検討の展望として、機能温存を目的としたより低侵襲な治療が可能な早期胃癌症例を検出することに役立てたいと考えている。このため我々の作成したリンパ節転移予測モデルは感度、特異度の高さとともに、特に陰性的中率の高さに注目している。現在、胃癌治療ガイドラインに記載されている内視鏡治療の絶対適応病変は、リンパ節転移の確率が<1% (95%CI) となるものを対象としている。将来的には同様の指標で適切なカットオフ値を求めたいと考えているが、イベント数の少ない検討故に更なる症例の蓄積を要すると考えている。

続いて金田朋洋准教授より以下の質問がなされた。

対象症例の年代がやや古いことも一因となっていると考えられるが、8mm で検証を行っているものに対して、CT 画像の再構成が 7mm 厚となっており、実際のリンパ節径より過小評価されている可能性があることをどのように認識しているか。また本論文ではリンパ節転移の画像評価に関して N0/N(+)の結果のみが提示されており、リンパ節径が示されていないので、N0/N(+)の評価を検証できない。

一般的にスライス厚が薄いほど画像の精度が上がるため、ご指摘いただいた通り 7mm スライスでは過小評価されている可能性を否定できない。また、早期胃癌のリンパ節転移診断について、1mm 厚と 5mm 厚で比較した場合に診断精度に差はなかったとする報告はあるが、7mm 厚による評価については同様の報告はない。ただし、対象症例の転移を来していた 98 個のリンパ節について、病理標本を計測したところ、短径 8mm 以上のものは認められなかった。より薄いスライス厚で検討を行うのが適切であったと考えるが、今回の結果には大きな影響を及ぼしていないものと考えられる。今後、研究を継続するにあたって、スライス厚に注意を置くとともに、CT 上で測定したリンパ節径についても記録することで更に精度の高い検討を行いたいと考えている。

次に市川靖史教授より以下の質問がなされた。

手術治療を受けた 525 例のうち、47 例 (8.9%) に病理学的にリンパ節転移が認められたとのことだが、これは T1 症例のコホートと比較し同程度の数値なのか。

T1 胃癌にリンパ節転移を来す頻度は少ないが、T1a の場合は約 3-5%、T1b の場合は約 10-20%程度に生じると報告されている。本検討では cT1a 症例 238 例のうち pN+は 11 例 (4.6%) であり、cT1b 症例 287 例のうち pN+は 36 例 (12.5%) であったことから、これらの報告に矛盾しない結果であったと考えられる。

転移を来していたリンパ節の局在に特徴はあったのか。

原発腫瘍の局在と転移を来していたリンパ節番号を比較したところ、そのほとんどは腫瘍の近傍の所属リンパ節であった。ごく一部の症例で、直近のリンパ節に転移がなく、それ以外のリンパ節に転移を来していたものもあったが、検体整理時のリンパ節番号の精度については検証されていないため、その信頼性には不明な点もある。

腫瘍の局在に対して、転移を来しやすいリンパ節の位置が予測できるとすると、診断が不可能であった 45 例について、再度 CT 画像を検証した場合に転移が疑わしい病変を指摘することはできたのか。

リンパ節転移陽性例については、CT 画像の詳細な検証を行っているが、明確にリンパ節を指摘できる所見は認められなかった。

リンパ節転移予測モデルの検討について、算出されたカットオフ値を用いると、各々の分類(例えば cT1a の分化型癌)でどの程度の症例が転移陽性、または陰性と予想されるのか。

対象となった 511 例について、cT1a かつ分化型、cT1a かつ未分化型、cT1b かつ分化型、cT1b かつ未分化型の 4 つに分類した場合、各々の症例数は 100-150 例程度となり、cT1a かつ分化型の症例では、リンパ節転移を来していたものは 2 例のみであるため、転移陽性と予測される症例は 1%に満たない。また各々の群で個別に解析すると感度や特異度にもばらつきが生じている。本研究はイベント数の少ない検討であるため、カットオフ値を求めるにあたり全例を用いて ROC 曲線を作成したが、より信頼性の高い結果を求めるには、これら 4 つの群に分類した各々について個別に ROC 曲線を作成することが望ましいと考えている。そのためには更なる症例数の蓄積が必要であり、今後の研究課題としたい。早期胃癌に対する低侵襲治療への提案として最も期待されているのは **sentinel node navigation surgery** についての研究であるが、今後良好な結果が得られたとしても施行可能な施設は限られており、一般施設でも縮小治療が可能となる指標を提示することは重要な課題と考えられ、今回の検討の重要性は高いものと考えている。先に述べたように、実臨床への応用については更なる症例の蓄積と統計学的解析に基づいた提案を要するものと考えている。

以上のように各質問に対して適切な回答が行われた。審査員による協議の結果、本研究は博士号(医学)の授与に値するものと判定された。